



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

02.04.2020 № 762

(в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 20.11.2020 № 2693)

ПРОТОКОЛ

«Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Вибрані положення

2. Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з COVID-19

Низькомолекулярні гепарини (НМГ) є препаратами вибору для фармакологічної тромбoproфілактики у хворих пацієнтів, які мають фактори високого ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень, за винятком пацієнтів з вираженою дисфункцією нирок (для яких нефракціонований гепарин може розглядатися на основі ретельної оцінки ризик/користь) та у пацієнтів з гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі. У таких пацієнтів фондапаринукс (2,5 мг 1 раз підшкірно) розглядається як альтернативне лікування.

Рекомендовано використовувати два різні схематичні алгоритми:

- 1) антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після виписки;
- 2) антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19.

1) Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після їх виписки

Дане призначення є корисним для більшості пацієнтів, проте у пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризики та переваги тромбoproфілактики слід зважувати в індивідуальному порядку.

При надходженні пацієнта в заклад охорони здоров'я:

Необхідно врахувати можливість венозних тромбоемболій при діагностиці та протягом усього періоду госпіталізації, а для пацієнтів з високим ризиком венозної тромбоемболії – протягом 4–6 тижнів.

Пацієнтам з раніше призначеною терапевтичною антикоагулянтною терапією слід продовжувати отримувати терапевтичну антикоагулянтну терапію. Перехід на терапевтичну дозу низькомолекулярних гепаринів замість пероральної антикоагулянтної терапії (антагоністи вітаміну К або прямі пероральні антикоагулянти) слід розглядати у таких випадках: для тяжкохво-

рих пацієнтів, пацієнтів із шлунково-кишковими захворюваннями, для пацієнтів із запланованими інвазивними процедурами, пацієнтів із нестабільним міжнародним нормалізованим відношенням (МНВ) та/або при наявності взаємодій між лікарськими засобами.

Розгляньте призначення профілактичної антикоагулянтної терапії низькомолекулярними гепаринами пацієнтам, які не мають попередніх показань до антикоагулянтної терапії або мають ризик венозних тромбоемболій при діагностиці за шкалою Падуа ≥ 4 .

Таблиця 3. Оцінка ризику розвитку венозної тромбоемболії за шкалою Падуа

Фактор ризику	Бали
Активний перебіг онкологічних захворювань (локальні або віддалені метастази та/або хіміотерапія або радіотерапія впродовж останніх 6 міс.)	3
Венозна тромбоемболія в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим протягом ≥ 3 днів з можливістю здійснювати гігієнічні процедури в туалетній кімнаті) через наявні у пацієнта обмеження або за приписом лікаря	3
Відома тромбофілія (дефекти антитромбіну, протеїну С або S, фактора V Лейден, мутація протромбіну G20210A, антифосфоліпідний синдром)	3
Травма та/або операція ≤ 1 міс тому	2
Вік ≥ 70 років	1
Серцева та/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт	1
Гостре інфекційне та/або ревматологічне захворювання	1
Ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²)	1
Застосування гормональної терапії	1
Загальна оцінка факторів ризику (сума балів)	

Сума балів ≥ 4 вказує на високий ризик венозної тромбоемболії та необхідність призначення фармакологічної тромбoproфілактики

Режим антикоагулянтної терапії у пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії:

Для пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії (наприклад, фібриляція передсердь, венозна тромбоемболія, штучний клапан серця тощо) рекомендовано продовжити антикоагулянтну терапію в терапевтичній дозі. Якщо пероральна антикоагулянтна терапія переходить на парентеральну, рекомендована терапевтична доза низькомолекулярних гепаринів 100 МО анти-Ха/кг двічі на добу у пацієнтів з високим ризиком тромботичного ускладнення (штучний клапан серця, недавні венозна тромбоемболія або тромбофілія високого ризику, фібриляція передсердь з попереднім інсультом або з високим балом за шкалою CHADS-VASc).

Антикоагулянтна терапія для тромбпрофілактики у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19:

Для пацієнтів, які не перебувають у відділенні інтенсивної терапії, рекомендується профілактична доза еноксапарину 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу за умови кліренсу креатиніну >30 мл/хв. При кліренсі креатиніну від 15 до 30 мл/хв дозу НМГ слід зменшити вдвічі – 2000 анти-Ха (20 мг; 0,2 мл) один раз на добу.

Для пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, рекомендуються високі профілактичні дози НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) двічі на добу для пацієнтів з кліренсом креатиніну >30 мл/хв. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну від 15 до 30 мл/хв пропонується використовувати зменшену дозу НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу. У разі вираженої ниркової дисфункції (кліренс креатиніну <15 мл/хв) слід розглянути питання про застосування нефракціонованого гепарину (НФГ) 5000 ОД підшкірно 2–3 рази на добу.

Дозування інших низькомолекулярних гепаринів, які зареєстровані в Україні, а саме надропарину, далтепарину та беміпарину, слід визначати відповідно до інструкції для медичного застосування.

Рекомендується обмежувати терапевтичну антикоагулянтну терапію пацієнтам із попереднім показанням до неї або пацієнтам із венозною тромбоемболією. Терапевтична антикоагулянтна терапія у пацієнтів із COVID-19 може бути пов'язана з покращенням результатів у окремих тяжкохворих пацієнтів, особливо у пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ, але ця інформація повинна бути зважена із ризиками кровотечі. Тому рекомендується обмежити використання терапевтичної антикоагулянтної терапії у пацієнтів без чітких показань.

У пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризики та переваги тромбпрофілактики слід зважувати в індивідуальному порядку.

Протипоказання до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії:

У випадку протипоказань до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії слід застосовувати механічні заходи профілактики (переміжна пневматична компресія нижніх кінцівок)

- кількість тромбоцитів <50 × 10⁹/л;
- високий ризик кровотечі;
- травма з високим ризиком кровотечі;

- активна кровотеча;
- гепарин-індукована тромбоцитопенія;
- геморагічний інсульт;
- гострий бактеріальний ендокардит;
- нестабільна артеріальна гіпертензія: систолічний тиск вище за 180 або діастолічний тиск вище 110 мм рт. ст.;
- печінкова недостатність.

Режим антикоагулянтної терапії для лікування венозної тромбоемболії, пов'язаної з COVID-19:

Пацієнтам, у яких розвивається венозна тромбоемболія під час госпіталізації з діагнозом COVID-19, рекомендується лікування терапевтичними дозами низькомолекулярних гепаринів (100 МО анти-Ха/кг двічі на добу). У пацієнтів з кліренсом креатиніну (КК) <30 мл/хв слід враховувати терапевтичну регульовану дозу низькомолекулярних гепаринів. Пацієнтам з КК <15 мл/хв рекомендується використовувати нефракціонований гепарин (НФГ), якщо є достатній досвід його застосування.

D-димер

Не рекомендується регулярно адаптувати режим антикоагулянтної терапії на основі рівнів D-димеру, оскільки результати можуть змінюватися залежно від використовуваного аналізу. Однак підвищення рівня D-димеру може вказувати на розвиток венозної тромбоемболії і може коригувати рішення стосовно проведення візуалізації венозної тромбоемболії.

Скринінг на венозну тромбоемболію

Систематичний скринінг на венозні тромбоемболії у пацієнтів із COVID-19 не рекомендується, але слід підвищити рівень обізнаності щодо можливого розвитку венозної тромбоемболії під час госпіталізації (звертайте увагу на такі клінічні ознаки як припухлість нижньої кінцівки, гіпоксемія, непропорційна дихальному стану, гостра правощуночкова недостатність або розширення правого шлуночка за даними ультразвукового дослідження, проблеми з катетером тощо), судоми у нижніх кінцівках (особливо вночі можуть бути внаслідок тромбозу глибоких вен).

Візуалізація повинна бути виконана у всіх випадках з підозрою на венозну тромбоемболію. У разі клінічно подібного, але непідтвердженого діагнозу, антикоагулянтна терапія може розглядатися, особливо в відділенні інтенсивної терапії.

Моніторинг анти-Ха

Не рекомендується проводити систематичний моніторинг антикоагулянтної терапії за допомогою визначення рівнів анти-Ха (окрім випадків застосування низькомолекулярних гепаринів у лікувальних дозах). За можливості пропонується провести визначення анти-Ха при підозрі на накопичення низькомолекулярних гепаринів (і, відповідно, при підвищеному ризику виникнення кровотечі) за таких обставин: у пацієнтів з низькою або надмірною вагою тіла (індекс маси тіла <18 або індекс маси тіла >30 кг/м²) або нирковою недостатністю (зниження КК <60 мл/хв) або у пацієнтів з геморагічним діатезом.

Антикоагулянтна терапія після виписки із закладу охорони здоров'я

Рекомендовано продовжувати антикоагулянтну терапію після виписки із закладу охорони здоров'я:

- пацієнтам з попередніми показаннями до терапевтичної антикоагулянтної терапії рекомендується повернутися до

початкової пероральної антикоагулянтної терапії і режиму її застосування;

- пацієнтам, у яких розвинулася венозна тромбоемболія в період госпіталізації, рекомендується продовжувати терапію низькомолекулярними гепаринами під амбулаторним контролем. Перехід на оральну терапію, наприклад, прямі пероральні антикоагулянти (DOAC), можна розглядати тільки у окремих пацієнтів, які знаходяться в задовільному загальному стані і в яких більше немає симптомів COVID-19. Тривалість терапевтичної антикоагулянтної терапії повинна становити не менше трьох місяців (зазвичай);
- пацієнтам без попередніх показань до терапевтичної антикоагулянтної терапії, які отримували тромбoproфілактику під час госпіталізації, пропонується продовжити тромбoproфілактику в дозі (для еноксапарину) 4000 анти-Ха МО один раз на добу протягом двох тижнів. Якщо присутні додаткові чинники ризику для венозних тромбозів та емболій (тобто перебування у відділенні інтенсивної терапії, тромбофілія в анамнезі, ожиріння, куріння, використання високих доз естрогену,

імобілізація, серцева недостатність, дихальна недостатність, вік >70 років, активний перебіг раку, особистий або сімейний анамнез венозної тромбоемболії та/або серйозна операція за останні 3 місяці) пропонується розширена тромбoproфілактика протягом 4–6 тижнів після виписки. Це продовження тромбoproфілактики слід обговорювати відповідно до балансу ризик-користь (ризик кровотечі та інші фактори ризику).

Щоб обмежити контакт з працівниками охорони здоров'я, коли пацієнти повертаються додому, можна розглянути можливість переходу з низькомолекулярних гепаринів на прямі пероральні антикоагулянти (DOAC), якщо пацієнт потребує терапевтичної антикоагулянтної терапії, пероральний прийом можливий і немає порушення функції нирок (ШКФ >15 мл/хв/1,73 м²).

2) Антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів з COVID-19

Дане призначення є корисним для більшості пацієнтів, проте у пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавні великі кровотечі, діаліз тощо) ризику та

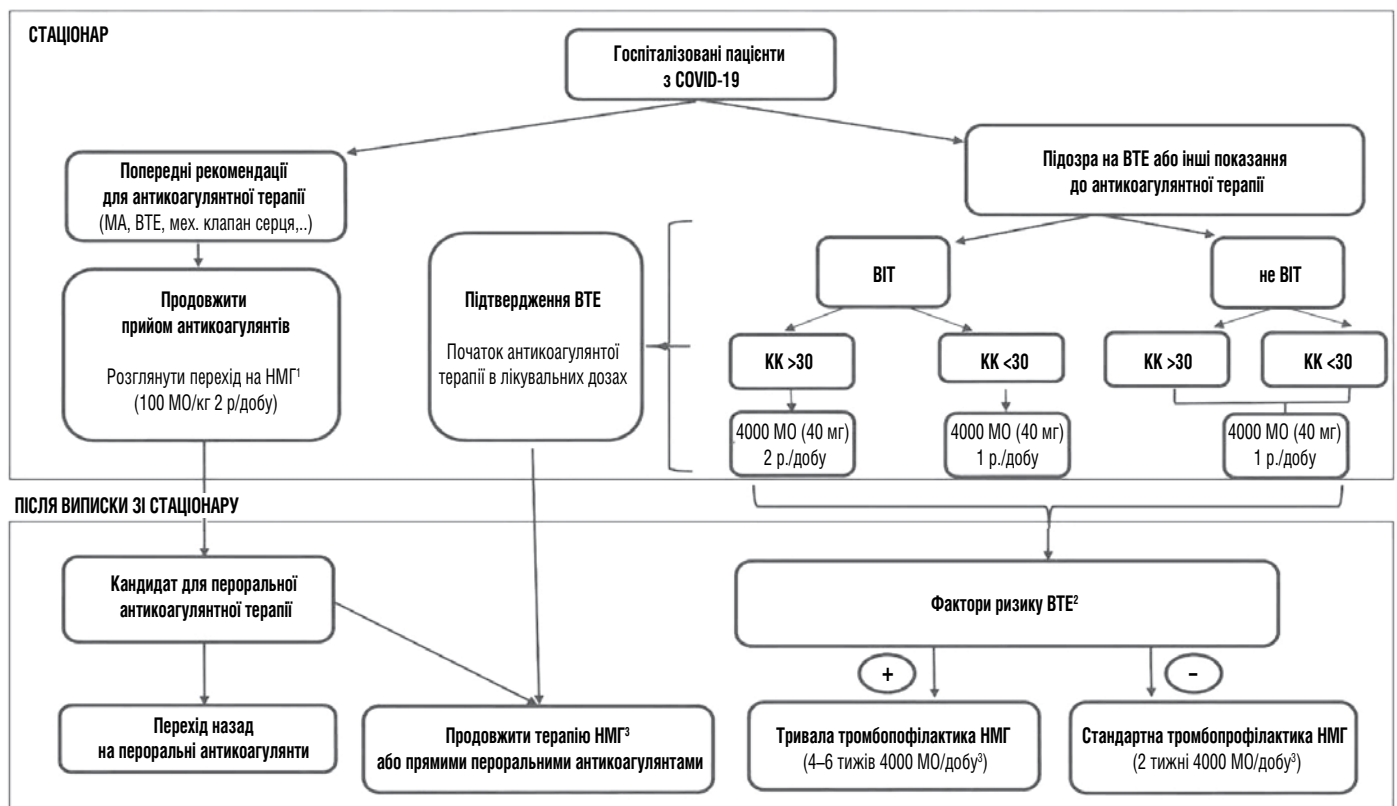


Рисунок 1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 на період госпіталізації та після виписки із стаціонару (на прикладі застосування еноксапарину)*

(1) розгляньте можливість переходу на НМГ при таких умовах: тяжкохворий пацієнт, симптоми зі сторони ШКТ, заплановані інвазивні процедури, нестабільне МНВ та/або наявність взаємодії лікарських препаратів;

(2) перебування в стаціонарному відділенні, тромбофілія, ожиріння, імобілізація, серцева недостатність, дихальна недостатність, вік >70 років, особистий

або сімейний анамнез венозної тромбоемболії, активний перебіг раку та/або велика хірургічна операція за останні 3 місяці;

(3) якщо можливо (прихильність, відповідальний прийом пероральних препаратів тощо), розгляньте лікування прямими пероральними антикоагулянтами або самостійне введення низькомолекулярних гепаринів.

Скорочення:

МА – миготлива аритмія (фібриляція передсердь);

ВТЕ – венозна тромбоемболія;

ВІТ – відділення інтенсивної терапії;

КК – кліренс креатиніну;

НМГ – низькомолекулярні гепарини;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт;

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення.

* Примітка. Дозування інших НМГ – надропарин, далтепарин та беміпарин, які зареєстровані в Україні, слід визначати відповідно до інструкції для медичного застосування.

переваги тромбопрофілактики слід зважувати в індивідуальному порядку.

Загальні положення

Якщо стан пацієнта дозволяє, слід стимулювати розширення активності для зниження ризику венозної тромбоемболії;

- знати про ознаки та симптоми венозної тромбоемболії;
- у разі підозри на венозну тромбоемболію пацієнт повинен бути направлений на відповідне діагностичне тестування. У період очікування результатів діагностичного тестування можна починати терапевтичну антикоагулянтну терапію, якщо клінічна підозра є великою, а ризик кровотечі – низьким;
- якщо низькомолекулярні гепарини потрібно приймати вдома, слід заохочувати самостійне його застосування пацієнтами, щоб уникнути контакту з працівниками охорони здоров'я.

Пацієнти, які отримують постійну антикоагулянтну терапію:

- у всіх випадках антикоагулянтна терапія повинна бути продовжена (якщо це не протипоказано);
- у пацієнтів, що постійно приймають антагоністи вітаміну К, рекомендовано не змінювати стандарт медичної допомоги, за умови, що пацієнт може продовжувати пероральний прийом і має стабільне міжнародне нормалізоване відношення (МНВ);
- у пацієнтів, що постійно приймають прямі пероральні антикоагулянти або низькомолекулярні гепарини, слід розглядати контроль функції нирок у пацієнтів з супутньою хронічною хворобою нирок або у пацієнтів з високою температурою, шлунково-кишковими симптомами та/або зменшенням дози препарату.

Пацієнти з невстановленою венозною тромбоемболією або іншими показаннями для профілактичної антикоагулянтної терапії:

- у пацієнтів з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, які не мають симптомів або мають незначні симптоми, рекомендовано не проводити профілактичну антикоагулянтну терапію;
- тривалість профілактики у негоспіталізованих пацієнтів (якщо постійна антикоагулянтна терапія не потребується) рекомендується протягом 14 днів. Через 14 днів необхідність у пролонгації профілактичного лікування повинна бути переглянута.

Антикоагулянтна терапія під час вагітності та в післяпологовому періоді у жінок з COVID-19

Підкреслюється, що ці вказівки не змінюють стандартного антикоагулянтного режиму під час вагітності та після пологів. Вагітність не змінює загальних рекомендацій.

Негоспіталізовані жінки:

- у вагітних з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19 без важких симптомів не застосовувати тромбопрофілактику, якщо не призначено інше;
- вагітним з вираженими симптомами COVID-19 (висока температура, іммобілізація тощо) призначається тромбопрофілактика.

Госпіталізовані жінки:

- для госпіталізованих безсимптомних пацієнтів із COVID-19 проводиться стандартна оцінка ризику для тромбопрофілактики в акушерстві. Таку оцінку повторюють при необхідності;
- для госпіталізованих, які мають симптоматичний перебіг COVID-19, проводиться тромбопрофілактика (якщо вона не протипоказана);

- якщо підтверджено венозну тромбоемболію, лікування антикоагулянтами (НМГ під час вагітності) продовжують протягом 6 тижнів після пологів та протягом мінімум 3 місяці;
- профілактику венозних тромбоемболій розглядають у породіль з COVID-19 на основі індивідуальної оцінки ризику;
- якщо передпологова медикаментозна профілактика не проводилась, післяпологова профілактика не проводиться за відсутності або помірних симптомів, пологи неускладнені та відсутні акушерські показання для післяпологової профілактики венозних тромбоемболій;
- якщо проводилась передпологова профілактика у зв'язку з COVID-19, продовжуйте профілактику протягом 14 днів. Через 14 днів потребу в антикоагулянтній терапії слід повторно оцінити відповідно до співвідношення ризик-користь (тяжкості зараження COVID-19 та інших факторів ризику).

Антикоагулянтна терапія при COVID-19 у дітей

Антикоагулянтна терапія у дітей при лікуванні COVID-19 має наступні особливості:

- всі діти, які госпіталізовані для лікування інфекції SARS-CoV-2, проходять обстеження при поступленні, а потім щоденно на можливість ризику тромбозів;
- рекомендується при госпіталізації з наступними моніторингом зробити загальний аналіз крові з підрахунком тромбозитів, фібриногеном, протромбіновим часом, D-димером;
- всім пацієнтам з інфекцією SARS-CoV-2, що мають ризик тромбозу, починати за необхідності профілактику;
- рішення про початок тромболітичної терапії у дитини приймається комісійно за участі фахівців з інтенсивної терапії, гематологів та дитячих інфекціоністів;
- при наявності показань до тромболітичної терапії рекомендується низькомолекулярний гепарин або нефракційний гепарин, враховуючи наявний досвід по застосуванню препаратів гепарину у дітей;
- не рекомендується застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії через обмежені дані щодо їх застосування у дітей при COVID-19;
- терапевтична антикоагулянтна терапія рекомендується пацієнтам, що отримували її перед госпіталізацією, з гемодинамічно нестабільною тромбоемболією легеневої артерії, або загрозою тромбозу глибоких вен кінцівок, або пацієнтам з підозрою на венозну тромбоемболію;
- призначення антикоагулянтів дітям повинно бути персоналізоване.

Фактори ризику тромбозу у дітей:

- тромбофілія або венозна тромбоемболія в анамнезі;
- наявність венозної тромбоемболії у родичів першої лінії;
- пубертатний вік;
- опіки;
- активне онкогематологічне захворювання;
- ознаки венозного застою або серцевої недостатності;
- терапія естрогенами;
- активна системна інфекція;
- загострення хронічного захворювання;
- ожиріння;
- сильне зневоднення;

- нещодавня операція або травма;
- автоімунні захворювання;
- антифосфоліпідний синдром;
- тривала іммобілізація пацієнта (проведення неінвазивної або інвазивної вентиляції легень);
- наявність внутрішньовенних катетерів.

3. Рання підтримуюча терапія за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції (ПГРІ)

Слід ініціювати кисневу терапію починаючи з 5 л/хв та регулювати швидкість потоку до досягнення цільового рівня $SpO_2 \geq 93\%$ у невагітних дорослих та $SpO_2 \geq 92-95\%$ у вагітних пацієнток. Діти з екстремними ознаками (утруднене чи відсутнє дихання, гострий респіраторний дистрес-синдром, центральний ціаноз, шок, кома або судоми) повинні отримувати кисневу терапію під час реанімаційних заходів до досягнення $SpO_2 \geq 94\%$; в іншому випадку цільовий SpO_2 становить $\geq 90\%$. Необхідно використовувати контактні заходи безпеки при роботі із забрудненими кисневими інтерфейсами пацієнтів із COVID-19.

Пацієнтам у тяжкому стані без ознак шоку слід обережно вводити рідини внутрішньовенно (рестриктивна стратегія інфузійної терапії), оскільки швидке введення рідини може погіршити оксигенацію, особливо в умовах обмеженого доступу до механічної вентиляції.

4. Протимікробна терапія бактеріальної ко-інфекції у пацієнтів з COVID-19

Протимікробні препарати не діють на вірус, тому протимікробна терапія повинна застосовуватися у хворих з COVID-19 тільки за наявності підтвердженої бактеріальної ко-інфекції (тобто після отримання результатів позитивного бактеріологічного аналізу крові та/або мокротиння). Але враховуючи те, що результатів аналізу треба чекати кілька днів, антибіотики, за певних показань, можуть призначатися емпірично.

Показанням до емпіричної протимікробної терапії у хворих з COVID-19 є приєднання бактеріальної ко-інфекції (бактеріальна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів тощо). Бактеріальна ко-інфекція спостерігається менш ніж у 10% пацієнтів з COVID-19. Пацієнти, які перебувають в палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактеріальної інфекції, порівняно з пацієнтами в інших відділеннях.

Варто зауважити, що недоцільне застосування протимікробних препаратів може призвести до розвитку бактеріальної резистентності та інфекції *Clostridioides difficile*.

Рекомендовано:

1) при підозрі чи підтвердженій інфекції COVID-19 з легким перебігом не призначати антибіотики в лікувальних або профілактичних цілях. У переважній більшості випадків призначення антибактеріальних препаратів амбулаторним пацієнтам є недоцільним;

2) при підозрі чи підтвердженій інфекції COVID-19 із середньотяжким перебігом не призначати антибіотики без наявності клінічної підозри на бактеріальну інфекцію;

3) при підозрі чи підтвердженій інфекції COVID-19 з тяжким перебігом призначати антибактеріальні препарати в якості емпіричної терапії проти всіх можливих патогенів на підставі клінічного діагнозу (наприклад, негоспітальна або госпітальна пневмонія),

епідеміологічних даних та регіональних/місцевих даних щодо бактеріальної резистентності.

Пацієнтам в тяжкому стані слід починати емпіричну протимікробну терапію з урахуванням всіх ймовірних збудників якомога швидше (за можливості протягом 1 години від встановлення сепсису та протягом 4 годин від встановлення діагнозу бактеріальна пневмонія).

При встановленні діагнозу вторинної бактеріальної пневмонії слід звертати увагу на: погіршення загального стану, лихоманку, появу гнійного мокротиння (може бути запізнілим симптомом). З лабораторних показників найбільш інформативним є рівень прокальцитоніну в крові, якщо він нормальний, показання до антибіотикотерапії, як правило, відсутні. Менш інформативними є такі показники як лейкоцитоз та зсув лейкоцитарної формули вліво. Для встановлення діагнозу бактеріальної пневмонії також застосовують бронхоскопію.

Протимікробну терапію слід коригувати на основі результатів мікробіологічних досліджень і клініко-лабораторних даних (наприклад, рівень прокальцитоніну в крові). Ефективність протимікробної терапії слід оцінювати щодня для своєчасного прийняття рішення про деескалацію.

Емпіричну протимікробну терапію слід скорочувати на підставі результатів мікробіологічного дослідження та клінічної оцінки. Регулярно переглядайте можливість переходу з внутрішньовенного на пероральний шлях введення та забезпечуйте цільове лікування на основі результатів мікробіологічного аналізу.

Тривалість емпіричної протимікробної терапії повинна бути настільки короткою, наскільки це можливо; як правило, 3–5 днів з наступним призначенням цілеспрямованої антибактеріальної терапії після отримання результатів бактеріологічного дослідження.

Протимікробна терапія бактеріальної ко-інфекції у дітей

Не існує прямих доказів, що підтверджують ефективність протимікробних препаратів у пацієнтів дитячого віку з COVID-19. Не рекомендується застосовувати протимікробні засоби у дітей з COVID-19, коли немає підтвердження наявності бактеріальної ко-інфекції.

Дітям, які повністю імунізовані кон'югованими вакцинами проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae*, призначають ампіцилін (150–200 мг/кг/добу на 4 введення або пеніцилін 200 000–250 000 МО/кг/добу у 4–6 введень); альтернативою може бути призначення цефтріаксону (50–100 мг/кг/добу у 1–2 введення) або цефотаксиму (150 мг/кг/добу у 3 введення); додавання ванкоміцину (40–60 мг/кг/добу у 3–4 введення) або кліндаміцину (40 мг/кг/добу у 3–4 введення при підозрі на *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)).

Не повністю імунізовані діти проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae* в якості стартової емпіричної терапії показано застосування цефтріаксону або цефотаксиму; додавання ванкоміцину або кліндаміцину при підозрі на *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) у відповідних дозах.

При підозрі на ко-інфекцію атипівними збудниками (мікоплазма, хламідія) призначається азитроміцин внутрішньовенно (10 мг/кг/добу в 1–2 введення) при тяжкій пневмонії; при нетяжкій пневмонії – перорально (10 мг/кг/добу в перший день, 2–5 день – 5 мг/кг/добу в 1 введення).

Таблиця 4. Протимікробні препарати для дорослих пацієнтів

Показання	Емпірична протимікробна терапія
Позалікарняна бактеріальна пневмонія	<p>Легкий перебіг: Монотерапія захищеними пеніцилінами (амоксцилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам) АБО макролідами (азитроміцин, кларитроміцин) АБО цефалоспоринами II покоління (цефуросим)</p> <p>Середньотяжкий перебіг: Амоксцилін/клавуланат ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Цефалоспорины II–III покоління (цефуросим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) У випадку алергії на бета-лактами: Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин)</p> <p>Тяжкий перебіг: Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоринами III покоління. За необхідності розгляньте захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам).</p> <p>Застереження при застосуванні Під час терапії фторхінолонами існує підвищений ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль, зокрема, у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів із трансплантацією органів та пацієнтів, які одночасно отримують кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. При перших симптомах тендиніту (наприклад, хворобливий набряк, запалення) пацієнтам слід припинити лікування фторхінолонами, забезпечити спокій уражених(-им) кінцівок(-кам) та негайно звернутися до лікаря для отримання відповідного лікування (наприклад, накладання шини) ураженого сухожилья. Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо з'являються ознаки тендинопатії. У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з антибактеріальними препаратами, в тому числі з фторхінолонами, макролідами та деякими цефалоспоринами, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), вік та загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Як застережний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянта.</p>
Нозокоміальна пневмонія	<p>Рання госпітальна пневмонія: Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоринами III покоління.</p> <p>Пізня госпітальна пневмонія: При пізній госпітальній пневмонії, якщо антибіотики призначаються емпірично, перш за все необхідно враховувати епідемічну ситуацію у відділенні (яка мікрофлора переважає та до яких антибіотиків вона чутлива). Необхідно враховувати результати бактеріоскопії (Грам+, Грам-). Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоринами III покоління. За необхідності розгляньте захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам) АБО піперацилін/тазобактам. За наявності полірезистентної мікрофлори необхідно застосовувати 2, або навіть 3 антибактеріальних препарати, карбапенеми (меропенем) або тайгекіклін, особливо за умови тяжкого перебігу хвороби. За умови поширення грампозитивної полірезистентної мікрофлори (MRSA) слід призначати ванкоміцин або лінезолід. Карбапенеми слід використовувати емпірично тільки у відділеннях інтенсивної терапії (за рідкісним винятком – в інших відділеннях, виключно комісійно та з обґрунтуванням) у хворих з тяжким перебігом захворювання. Не слід емпірично застосовувати коломіцин, внутрішньовенний фосфоміцин. Регулярно необхідно оцінювати можливість зменшення інтенсивності протимікробної терапії, тобто переходити на антибіотики менш широкого спектра, а також враховувати можливість переключення з внутрішньовенного на пероральний шлях введення протимікробного засобу.</p>

При сепсисі призначають цефалоспорины III покоління внутрішньовенно (цефотаксим 50 мг/кг/добу кожні 6 годин, максимум 2 г разова доза або 8 г на добу) або цефтріаксон внутрішньовенно (75 мг/кг / разова доза) кожні 12–24 годин, максимум 4 г/добу) з додаванням ванкоміцину внутрішньовенно (15 мг/кг / кожні 6 годин, максимум 500 мг/разова доза) при тяжкому перебігу захворювання.

У дітей без супутніх захворювань можливе призначення антибіотиків у наступних випадках:

- тяжкий стан при госпіталізації;
- наявність відомого вогнища інфекції, підтвердженого бактеріологічними дослідженнями (посів крові, сечі, спинномозкової рідини тощо);
- підозра на приєднання бактеріальної інфекції (підвищення С-реактивного білка крові, нейтрофіліоз у загальному аналізі крові та інші маркери запалення);
- виявлені на рентгенограмі грудної клітки зміни, які можуть вказувати на бактеріальне ураження дихальних шляхів;
- наявність клінічних ознак сепсису.

Антибіотикопрофілактика у пацієнтів з COVID-19

Антибіотикопрофілактику не слід проводити у хворих з COVID-19, винятком можуть бути хворі з тяжкими супутніми захворюваннями: декомпенсований цукровий діабет, імуносупресія та імунodefіцит, та хворі, що перебувають на штучній вентиляції легень.

5. Гострий респіраторний дистрес-синдром і гіпоксемічна дихальна недостатність у хворих на COVID-19

У хворого на COVID-19 можуть продовжуватися порушення дихання або гіпоксемія, навіть коли кисень подається через маску для обличчя з резервуарним мішком (швидкість потоку 10–15 л/хв, що, як правило, є мінімальним потоком, необхідним для підтримки інфляції мішка; FiO₂ 0,60–0,95). Гіпоксемічна дихальна недостатність при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС) зазвичай є наслідком невідповідності внутрішньолегової вентиляції та перфузії або шунту і зазвичай потребує механічної вентиляції.

Подача кисню через ніс з високим потоком (НКВП) або неінвазивна вентиляція (НІВ) застосовується лише у деяких пацієнтів з гіпоксемічною дихальною недостатністю. Пацієнти, які отримують

ли терапію НІВ, мають високий ризик неефективності лікування. Пацієнтів, які отримували НКВП або НІВ, слід ретельно спостерігати стосовно погіршення клінічного стану.

Системи НКВП можуть подавати 60 л/хв потоку газу і FiO_2 до 1,0; педіатричні схеми зазвичай працюють лише до 15 л/хв, і багатьом дітям потрібен контур для дорослих, щоб забезпечити достатній потік. Порівняно зі стандартною терапією киснем, НКВП зменшує потребу в інтубації. Пацієнти з гіперкапнією (загострення обструктивної хвороби легень, кардіогенний набряк легень), гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану зазвичай не отримують НКВП, хоча нові дані припускають, що НКВП може бути безпечним для пацієнтів із легкою та помірною гіперкапнією. Пацієнти, які отримують НКВП, повинні знаходитись у контрольованих умовах з досвідченим медичним персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько однієї години). При цьому слід враховувати, що доказових рекомендацій щодо НКВП не існує, а повідомлення про НКВП у пацієнтів з близькосхідним коронавірусним респіраторним синдромом обмежені.

Пацієнти, які отримують НІВ, повинні знаходитись у контрольованих умовах та з досвідченим персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько однієї години). Пацієнти з гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану не повинні отримувати НІВ. Останні публікації припускають, що новіші системи НКВП та НІВ з герметичним інтерфейсом не створюють широкої дисперсії повітря, що видихається, і тому вони повинні бути пов'язані з низьким ризиком передавання інфекції повітрям.

Інтубація повинна проводитися навченим та досвідченим лікарем із дотриманням повітряних заходів безпеки. Пацієнти з ГРДС, особливо маленькі діти або ті, хто страждає ожирінням, або вагітні, можуть мати швидкі втрати кислотно-основного балансу під час інтубації.

Критерії для переходу на штучну вентиляцію легень:

Показаннями для інтубації та переведення на ШВЛ є рефрактерна до НІВ або НКВП гіпоксемія SpO_2 менше 85 %, порушення свідомості, психомоторне збудження, тахіпноє більше 45 дихань/хвилину із залученням допоміжних м'язів вдиху.

Попередню оксигенацію 100 % FiO_2 протягом п'яти хвилин проводять за допомогою маски для обличчя з мішком з резервуаром, клапанною маскою, НКВП або НІВ.

Швидка інтубація є доцільною після оцінки дихальних шляхів, яка не виявляє ознак утрудненої інтубації.

Механічну вентиляцію у дорослих пацієнтів із дихальною недостатністю слід здійснювати використовуючи менший об'єм вдиху (4–8 мл/кг ідеальної маси тіла (PBW) та нижчий тиск вдиху (плато тиск <30 см H_2O), ПТКВ 8–12 см водного стовпчика. Початковий об'єм вдиху становить 6 мл/кг PBW; об'єм вдиху до 8 мл/кг PBW дозволений, якщо виникають небажані побічні ефекти (наприклад, дисинхронія, $\text{pH} < 7,15$).

Гіперкапнія дозволена, якщо досягається мета pH 7,3–7,45. Для забезпечення синхронізації з апаратом штучної вентиляції

легень і досягнення цільових об'ємних показників може знадобитися застосування глибокої садації.

Пацієнтам із вираженим ГРДС рекомендується вентиляція легень у положенні на животі протягом >12 годин на день, змінюючи положення тіла кожні 3–4 години. Застосування вентиляції у положенні на животі рекомендується для дорослих та дітей з тяжким ГРДС, але безпечно її виконання можливе виключно за наявності необхідних людських ресурсів та досвіду.

Для хворих на ГРДС без гіпоперфузії тканин використовується поміркована рестриктивна стратегія внутрішньовенних інфузій, головний ефект якої полягає у скороченні тривалості вентиляції.

У пацієнтів із помірним та тяжким ГРДС пропонується вищий РЕЕР замість нижчого РЕЕР. Титрування РЕЕР вимагає врахування переваг (зменшення ателектазів та поліпшення стану альвеол) проти ризиків (кінцеве перенапруження вдиху, що призводить до ураження легень та більш високого опору легеневої судин). Титрування РЕЕР на основі FiO_2 , необхідного для підтримання SpO_2 , слід проводити за доступними таблицями.

Моніторинг пацієнтів здійснюється з метою виявлення осіб, які реагують на первісне застосування вищого РЕЕР або іншого протоколу рекрутмент маневру, та пропонується припинити ці втручання у нереагуючих осіб.

У пацієнтів із середньотяжким ГРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) нервово-м'язову блокаду шляхом безперервної інфузії не слід застосовувати рутинно. Постійна нервово-м'язова блокада може бути розглянута у пацієнтів з ГРДС у певних ситуаціях: виражена десинхронізація з респіратором, незважаючи на садацію, таким чином, що обмеження припливного обсягу не може бути надійно досягнуто; за рефрактерної гіпоксемії або гіперкапнії.

Уникайте відключення пацієнта від ШВЛ, що призводить до втрати РЕЕР та ателектазу. Використовуйте вбудовані катетери для відсмоктування секрету дихальних шляхів і затискання ендотрахеальної трубки, коли потрібно відключення (наприклад, переведення на транспортну вентиляцію).

6. Сепсис та септичний шок у хворих на COVID-19

Клінічні ознаки сепсису

Дорослі: дисфункція органів, що загрожує життю, спричинена некерованою відповіддю організму на підозрювану або доведену інфекцію. До ознак дисфункції органів належать: змінений психічний статус, утруднене або швидке дихання, низька киснева сатурація, знижений діурез, швидка ЧСС, слабкий пульс або низький артеріальний тиск, плямистість шкіри або лабораторні свідчення щодо коагулопатії, тромбоцитопенії, ацидозу, високого рівня лактату або гіпербілірубінемії.

Діти: підозрювана або доведена інфекція та критерії синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) у віці ≥ 2 років, серед яких має бути аномальна температура чи рівень лейкоцитів у крові. Критерії ССЗВ включають в себе: аномальну температуру $< 36^\circ\text{C}$ або $> 38,5^\circ\text{C}$, частоту серцевих скорочень > 2 пунктів стандартного відхилення вище норми за віком, або брадикардію, якщо < 1 року, частоту дихання > 2 пунктів стандартного відхилення вище норми за віком та аномальну кількість лейкоцитів або $> 10\%$ незрілих нейтрофілів.

Клінічні ознаки септичного шоку

Дорослі: персистуюча гіпотензія, незважаючи на поповнення об'єму крові, що циркулює, вимагає використання вазопресорів

для підтримки середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт. ст. і рівня лактату в сироватці крові > 2 ммоль/л.

Діти: будь-який рівень гіпотензії (середній артеріальний тиск < 5 -го центилю або > 2 пунктів стандартного відхилення нижче норми за віком) або дві – три з наступних ознак: змінений психічний стан; тахікардія або брадикардія (ЧСС < 90 уд/хв або > 160 уд/хв у немовлят та ЧСС < 70 уд/хв або > 150 уд/хв у дітей); симптом блідої плями (> 2 с) або слабкий пульс; тахіпноє; плямиста або прохолодна шкіра або петехіальні чи пурпурові висипання; підвищений лактат; олігурія; гіпертермія або гіпотермія.

За відсутності можливості визначення лактату використовуйте середній артеріальний тиск (СерАТ) та клінічні ознаки перфузії для діагностики шоку. Стандартна допомога включає раннє розпізнавання та наступні методи лікування протягом однієї години після розпізнавання: антибактеріальна і інфузійна терапія та вазопресори при рефрактерній гіпотензії. Використання центральних венозних та артеріальних катетерів повинно ґрунтуватися на наявності ресурсів та індивідуальних потреб пацієнта.

При інтенсивній терапії септичного шоку дорослим рекомендовано ввести не менше 30 мл/кг ізотонічного кристалоїду протягом перших 3 годин. При інтенсивній терапії септичного шоку дітям рекомендовано ввести 20 мл/кг у вигляді швидкого болюсу та до 40–60 мл/кг у перші години.

Не використовуйте гіпотонічні кристалоїди, крохмалі або желатини для інтенсивної терапії.

Надмірне введення рідини може призвести до об'ємного перевантаження, включаючи дихальну недостатність. Якщо немає реакції на введення рідини і з'являються ознаки перевантаженості об'ємом (наприклад, здуття яремної вени, крепітація при аускультатії легень, набряк легень на рентгенівських знімках або гепатомегалія у дітей), то необхідно зменшити або припинити введення рідини. Цей крок є особливо важливим, коли відсутня механічна вентиляція.

Кристалоїди включають звичайний фізіологічний розчин та розчин Рінгера.

Визначте потребу в додаткових болюсних рідинах (250–1000 мл у дорослих або 10–20 мл/кг у дітей) на основі клінічної реакції та покращення перфузійних цілей. Перфузійні цілі включають середній артеріальний тиск (> 65 мм рт. ст. або показники, відповідно віку) у дітей, виділення сечі ($> 0,5$ мл/кг/год у дорослих, 1 мл/кг/год у дітей) та покращення кольору шкіри, заповнення капілярів, рівень свідомості та лактату. Розгляньте динамічні показники реагування на об'єм, щоб розрахувати об'єм рідини після початкової ресусцитації на основі місцевих ресурсів та досвіду. Ці показники включають пасивне піднімання ніг, оцінку циркулюючого об'єму рідини при серійному вимірюванні або зміни систолічного тиску, пульсового тиску, розміру порожнистої вени, або ударного об'єму у відповідь на зміни внутрішньогрудного тиску під час ШВЛ.

Застосування розчинів ГЕК пов'язане з підвищеним ризиком смерті та гострим ураженням нирок, порівняно з кристалоїдами. Ефекти желатинів менш чіткі, але вони дорожчі, ніж кристалоїди. Гіпотонічні (проти ізотонічних) розчини менш ефективні для збільшення внутрішньосудинного об'єму. Рекомендовано використовувати альбумін для ресусцитації, коли пацієнти потребують

значної кількості кристалоїдів, але ця умовна рекомендація ґрунтується на доказах низької якості.

Слід використовувати вазопресори, якщо шок зберігається під час або після введення рідини. Початкова ціль для артеріального тиску становить середній артеріальний тиск (СерАТ) ≥ 65 мм рт. ст. у дорослих та віковий рівень у дітей.

Якщо центральні венозні катетери недоступні, вазопресори можна вводити через периферичну вену, але використовувати вену великого діаметра та ретельно стежити за ознаками екстравазації та локального некрозу тканин. Якщо відбувається екстравазація, припиніть інфузію. Вазопресори також можна вводити через внутрішньокісткові голки.

Якщо ознаки поганої перфузії та серцевої дисфункції зберігаються, незважаючи на досягнення мети середнього артеріального тиску з рідинами та вазопресорами, розгляньте інотроп, такий як добутамін.

Вазопресори (тобто норадреналін, епінефрин, вазопресин та дофамін) найбезпечніше вводити через центральний венозний катетер із суворо контрольованою швидкістю, але також їх можна безпечно вводити через периферичну вену та внутрішньокісткову голку. Часто контролюйте артеріальний тиск і титруйте вазопресор до мінімальної дози, необхідної для підтримки перфузії та запобігання побічних ефектів. Норепінефрин вважається першою лінією у дорослих пацієнтів. Для досягнення мети середнього артеріального тиску можуть бути додані епінефрин або вазопресин. Через ризик виникнення тахіаритмії резервують дофамін для окремих пацієнтів з низьким ризиком розвитку тахіаритмії або пацієнтів із брадикардією.

7. Використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах

Оптимальним є введення плазми на початку захворювання (до появи антитіл), найбільш ефективно – в перші 72 години від появи перших клінічних симптомів.

Реконвалесцентна плазма може бути використана для раннього специфічного лікування COVID-19 лише для пацієнтів, які мають:

- лабораторно підтверджений SARS-CoV-2;
- тяжкий або критичний перебіг захворювання, або мають прогностичні фактори прогресування до тяжкого або критичного стану.

Тяжкий перебіг визначається як один або кілька з наступних факторів:

- задишка;
- частота дихання ≥ 30 /хв;
- насичення крові киснем $\text{SaO}_2 \leq 92\%$;
- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$;
- легеневі інфільтрати $> 50\%$ із їх прогресуванням протягом 24–48 годин.

Критичний перебіг визначається як один або кілька з наступних факторів:

- тяжка дихальна недостатність,
- септичний шок,
- поліорганна недостатність.

Дозування:

разова доза плазми, що підлягає трансфузії, повинна становити 200 мл, але може бути і більшою (до 500 мл), якщо лікар дійде висновку, що трансфузія більшого об'єму є доцільною. Перша доза становить 200 мл, залежно від тяжкості захворювання чи толерантності до вливань можливе повторне введення однієї чи двох доз по 200 мл. Трансфузії можуть проводитися у будь-який період госпіталізації, зокрема у вигляді непослідовних багаторазових доз.

Об'єм плазми, що підлягає трансфузії, повинен базуватися на вазі пацієнта та наявності супутніх захворювань (наприклад, пацієнти із порушенням функцій серця та серцевою недостатністю можуть потребувати меншого об'єму або тривалішого часу трансфузії).

Протипоказання до застосування реконвалесцентної плазми:

- перебіг захворювання більше двох тижнів (14 днів);
- в анамнезі алергічна реакція на кров або продукти плазми;
- встановлений дефіцит IgA (рівень IgA слід перевіряти перед переливанням, оскільки рівень IgA не повинен бути менше нижньої межі норми);
- клінічні стани, при яких надходження додаткового внутрішньосудинного об'єму може бути шкідливим для пацієнта (наприклад, активно декомпенсована застійна серцева недостатність).

Потенційні побічні ефекти застосування реконвалесцентної плазми можуть включати:

- легку лихоманку;
- алергічні реакції, включаючи в рідкісних випадках сироваткову хворобу;
- гостре посттрансфузійне ураження легень (ГПТУЛ). З метою уникнення ризику розвитку ГПТУЛ потрібно надавати перевагу використанню плазми, забраної від донорів-чоловіків, або донорів-жінок, які ніколи не були вагітними (враховуючи аборти);
- потенційний ризик передачі гемоконтактного інфекційного захворювання від донора.

Застосування реконвалесцентної плазми повинно відбуватися в умовах організованого рандомізованого контрольованого клінічного дослідження або протокольного обсерваційного дослідження у всіх випадках, коли це можливо. У випадках, коли це неможливо, слід здійснювати забір та зберігання зразків крові донора і реципієнта (перед лікуванням та після його завершення) для ретроспективного аналізу. Необхідно забезпечити моніторинг результатів пацієнтів, враховуючи клінічні та лабораторні показники безпеки й ефективності.

8. Мультисистемний запальний синдром при COVID-19 у дітей та підлітків

Мультисистемний запальний синдром у дітей та підлітків є рідкісним ускладненням коронавірусної хвороби (COVID-19).

Визначення випадку мультисистемного запального синдрому у дітей та підлітків, асоційованого із коронавірусною хворобою (COVID-19):

Особа 0–21 років із лихоманкою $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ тривалістю більше 72 годин, лабораторними ознаками запалення*, доказами тяжкості клінічного перебігу захворювання, яке потребує госпіталізації, з мультисистемним ураженням органів (>2) (серцевої, ниркової, дихальної, системи крові, шлунково-кишкової, покривної або нервової).

ТА дві з наступних ознак:

1) висип або двосторонній негнійний кон'юнктивіт або ознаки запалення слизово-шкірної оболонки (ротової порожнини, рук або ніг);

2) гіпотензія або шок;

3) ознаки міокардіальної дисфункції, перикардиту, вальвуліту або коронарних порушень (включаючи результати ЕКГ або підвищення тропоніну/N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP));

4) докази коагулопатії (за прототромбіновим часом (PT), частковим (парціальний) тромбoplastинним часом (PTT), підвищеним рівнем D-димеру);

5) гострі шлунково-кишкові проблеми (діарея, блювання або біль у животі).

ТА

Виключення запалення бактеріальної етіології, включаючи бактеріальний сепсис, стафілококовий або стрептококовий синдром токсичного шоку.

ТА

Лабораторне підтвердження COVID-19 (полімеразна ланцюгова реакція з використанням зворотної транскрипції (RT-PCR), тест на антиген або позитивний серологічний тест) або ймовірний контакт з хворими на COVID-19 впродовж останніх 4 тижнів від початку симптомів.

Для встановлення мультисистемного запального синдрому у дітей застосовуються наступні інструментальні методи:

- ЕКГ та ЕХО серця
- Рентгенографія
- КТ грудної клітки

Лікування мультисистемного запального синдрому у дітей та підлітків

Пацієнтам з мультисистемним запальним синдромом без симптомів, що загрожують життю, рекомендована підтримувальна терапія та моніторинг клінічного стану без імуномодуючого лікування.

Імуномодуюче лікування включає:

Перша лінія терапії – імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення в дозі 1–2 г/кг, яка може бути введена як єдина доза або розділена залежно від клінічної картини та серцевої функції. Введення другої дози імуноглобуліну може бути розглянуто у пацієнтів, які не відповіли на введення першої дози. До початку введення імуноглобуліну пацієнтам з шоком слід оцінити серцеву функцію та рідинний баланс. Імуноглобулін слід вводити, коли серцева функція буде відновлена.

* Лабораторні докази запалення включають, але не обмежуються однією або більше з наступних ознак: підвищений С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), фібриноген, прокальцитонін, D-димер, феритин, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) або інтерлейкін 6 (ІЛ-6), підвищений рівень нейтрофілів, знижений рівень лімфоцитів та низький рівень альбуміну.

Таблиця 5. Клінічні та лабораторні ознаки для діагностики мультисистемного запального синдрому

Клінічні ознаки	Лабораторні ознаки
У всіх пацієнтів Стійка лихоманка вище 38,0 °С	У всіх пацієнтів Підвищений рівень фібриногену Високий рівень С-реактивного білка Високий рівень D-димеру Високий рівень феритину Гіпоальбумінемія Лімфопенія
У більшості пацієнтів Потреба в кисні Гіпотонія	Нейтрофілія у більшості пацієнтів, у деяких пацієнтів можливий нормальний рівень нейтрофілів Підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)
У деяких пацієнтів Біль у животі Сплутаність свідомості Кон'юнктивіт Кашель Діарея Головний біль Лімфаденопатія Зміни слизових оболонок Набряк шиї Висип на шкірі Біль у горлі Набряк рук і ніг Синкопе Блювання	У деяких пацієнтів Підвищений рівень креатиніну, сечовини (маркери гострого ураження нирок) Анемія Коагулопатія Високий рівень ІЛ-10 (за можливості) Високий рівень ІЛ-6 (за можливості) Нейтрофілія Протеїнурія Підвищений рівень креатинкінази (КК) Підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) Підвищений рівень тригліцеридів (ТАГ) Підвищений рівень тропоніну Тромбоцитопенія Підвищений рівень трансаміназ (АЛТ, АСТ) Підвищення рівня N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону B-типу (NT-proBNP)

Застереження: Внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати

контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові. Ризик виникнення побічних явищ зростає із збільшенням дози та швидкості вливання імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення, особливо при інфузії першої дози.

Друга лінія терапії – розгляньте можливість застосування системних кортикостероїдів (наприклад, метилпреднізолон 2–30 мг/кг/добу) (незалежно від потреби в кисні) у пацієнтів, у яких відсутній ефект через 24 години після введення імуноглобуліну (тахікардія, необхідність вазоактивної підтримки), особливо у дітей з лихоманкою.

Глюкокортикоїди в низьких та середніх дозах можуть розглядатися для лікування мультисистемного запального синдрому. Пульс-терапія глюкокортикоїдами у високих дозах може бути розглянута для лікування пацієнтів із загрожуючими для життя ускладненнями, такими як шок, а особливо, якщо пацієнту потрібні високі або повторні дози інотропів та/або вазопресорів.

Дозування кортикостероїдів має поступово знижуватися впродовж 2–3-тижнів на підставі результатів лабораторних аналізів та оцінки стану серця.

При Кавасакі-подібному синдромі існує високий ризик несприятливого перебігу у дітей молодше 12 місяців і дітей зі змінами коронарних артерій. У таких випадках внутрішньовенні кортикостероїди можуть бути призначені як варіант першої лінії терапії у поєднанні з внутрішньовенним імуноглобуліном.

Пацієнти, у яких було діагностовано мультисистемний запальний синдром, повинні проходити амбулаторне педіатричне кардіологічне спостереження протягом 6 тижнів після виписки із закладу охорони здоров'я.